

## Marcadores de función tiroidea (II). Evaluación de la acción tisular

JC. Galofré, S. Santos, J. Salvador

*Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

Correspondencia:

JC Galofré

Departamento de Endocrinología y Nutrición

Clínica Universitaria. Universidad de Navarra

Pamplona (España)

948 255400

(jcgalofre@unav.es)

### Resumen

Los avances en el campo de la medicina molecular nos han permitido comenzar a descubrir las consecuencias de la acción de las hormonas en las diferentes células diana. Hoy en día conocemos en parte los efectos de la actividad molecular de las hormonas tiroideas en diversos tejidos. Sus efectos se vinculan con múltiples factores, pero la correspondencia con la concentración plasmática de hormona es solo relativa. Hoy en día sabemos que existen varios elementos intermedios entre los que destacan la acción de las desyodasas. Los métodos de estudio clínicos y bioquímicos disponibles en la práctica hospitalaria habitual no permiten abordar estos aspectos. Sin embargo se conoce que las hormonas tiroideas aumentan la expresión de varias proteínas y varias de ellas sí que pueden ser medidas por medios sencillos. Por ello, la determinación de estas proteínas podría mostrar el efecto de las hormonas tiroideas en los tejidos diana, lo que constituye, en último término, el resultado de la función tiroidea. La capacidad para determinar la actividad tisular de las hormonas tiroideas ayudará a administrar la dosis adecuada de tratamiento únicamente a los sujetos que lo requieran, evitando el iatrogenismo.

**Palabras clave:** Tiroides, Fisiología, Diagnóstico, Desyodasa, Molecular.

### Introducción

La práctica totalidad de las células humanas expresan receptores de hormonas tiroideas (HT), lo que significa que la acción de las HT condiciona el correcto funcionamiento de todos los tejidos<sup>1</sup>. Esto es especialmente notorio en lo que se refiere al consumo de oxígeno y a la función metabólica<sup>2</sup>. Existen situaciones en las que, bajo aparente paradoja, la concentración plasmática de HT parece no correlacionarse con la acción tisular de las mismas. Adicionalmente se observa que existen variaciones en la respuesta de las HT por parte de los diferentes órganos, lo que puede ser traducción de que existen en cada tejido una variedad de enzimas que metabolizan la hormona, además de diversas isoformas de receptores específicos de cada tejido<sup>3</sup>.

Fruto del estudio de las manifestaciones de la disfunción tiroidea (DT) se conocen las consecuencias de la acción de las HT en los diferentes órganos. La evaluación de estos factores nos puede permitir conocer las consecuencias de la acción

### Summary

Advances in molecular medicine have increased our knowledge of the consequences of hormone action in target cells. We are currently able to determine to some extent the molecular thyroid hormone activity in different organs. The effects are related with a variety of factors, but their association with plasmatic hormone levels is only partially correlated. Recent advances indicate that there are several intermediate factors in thyroid tissue activity. The iodothyronine selenodeiodinases have a relevant role in this context. The clinical and biochemical methods currently available for thyroid function assessment do not permit us to explore many of these new elements. However, it is well known that thyroid hormones enhance the expression of a number of proteins, and some of these can be measured by simple methods. Accordingly, the plasmatic value of these proteins may be related with the effect of thyroid hormones in the target tissues, which is the result of thyroid function. The ability to determine the tissue activity of thyroid hormones will enable us to administrate the treatment dose more accurately, only to patients who require it, avoiding iatrogenism.

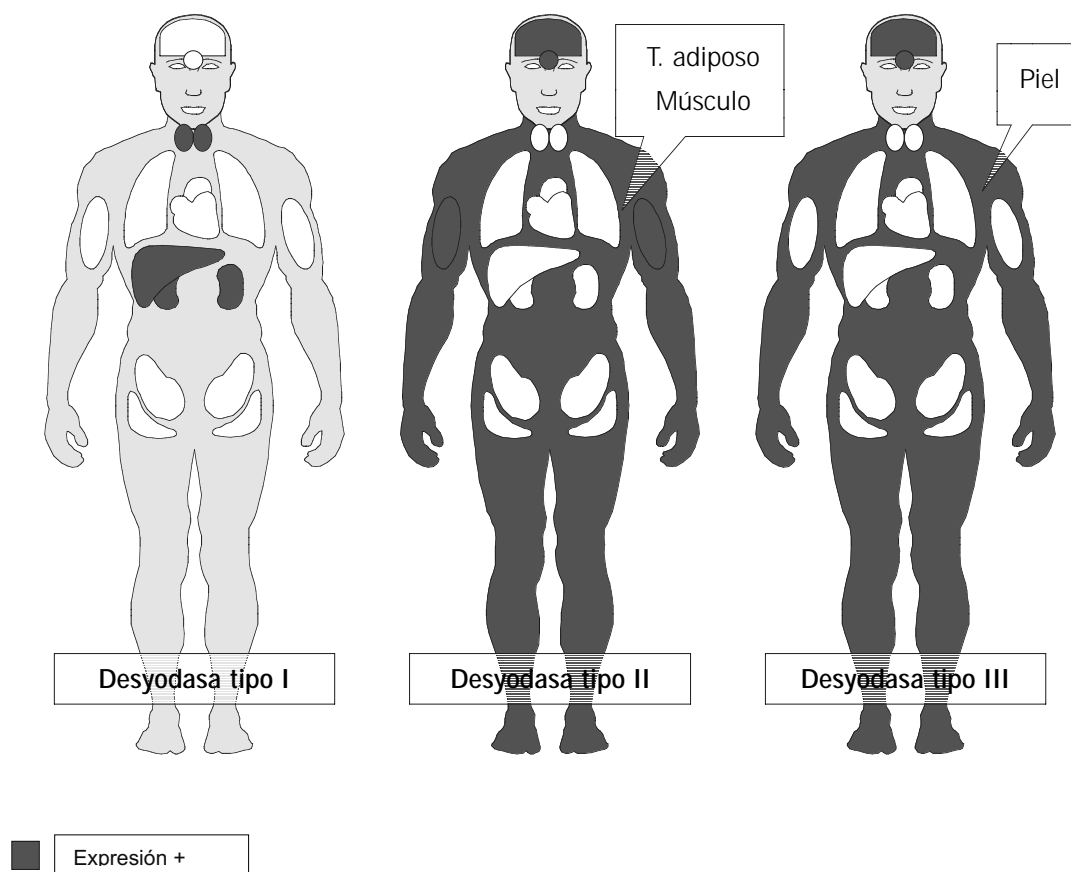
**Key word:** Thyroid, Physiology, Diagnosis, Selenodeiodinases, Molecular.

molecular de las HT y por tanto la intensidad de su función biológica.

### Regulación periférica de las hormonas tiroideas

#### A. Desyodasas

Hasta la fecha se han descrito tres selenodesyodasas: tipo I (D1), II (D2) y III (D3)<sup>4</sup>. Presentan diferente acción y distribución tisular. D1 cataliza el paso de T4 en T3. También puede catalizar la inactivación de T4 convirtiéndola en rT3, aunque no es lo habitual. Además puede inactivar T3 convirtiéndola en T2. Se expresa fundamentalmente en hígado, riñón y en menor medida en tiroides. Su acción contribuye a generar las concentraciones plasmáticas de T3. D2 cataliza la conversión de T4 en T3. También puede convertir rT3 en T2. Es responsable de la producción intracelular de T3 en los tejidos periféricos a partir de T4 circulante y se expresa especialmente en cerebro e

**Figura 1:** Expresión tisular de las diferentes desyodasas

La expresión de las tres desyodasas varía notablemente entre los diferentes tejidos. D1 cuya actividad da origen a la mayor proporción de T3 circulante a partir de la T4 plasmática se encuentra distribuida de forma predominante en tiroides, hígado y riñón. D2 es responsable de la producción intracelular de T3 en los tejidos a partir de la T4 circulante, por lo que su distribución es generalizada, si bien destaca su presencia en la hipófisis, cerebro, músculo y tejido adiposo. D3 cataliza la inactivación de T4 convirtiéndola en rT3 y se encuentra principalmente en piel y cerebro.

hipófisis. No obstante también contribuye a elevar los valores plasmáticos de T3. D3 cataliza la desyodación de T4 convirtiéndola en rT3, y T3 en T2. Esta enzima tiene, por tanto, una acción inhibitoria de la función tiroidea. Se encuentra principalmente en la placenta, cerebro y piel (Figura 1). Un sujeto adulto sintetiza diariamente unos 50 nmol/día de T3. Aproximadamente el 20% de esa cantidad (10 nmol) proviene del tiroides, mientras que el 80% restante tiene su origen en los tejidos extratiroideos. En síntesis, se puede afirmar que actualmente se desconocen gran parte de los mecanismos que regulan la actividad de las desyodasas.

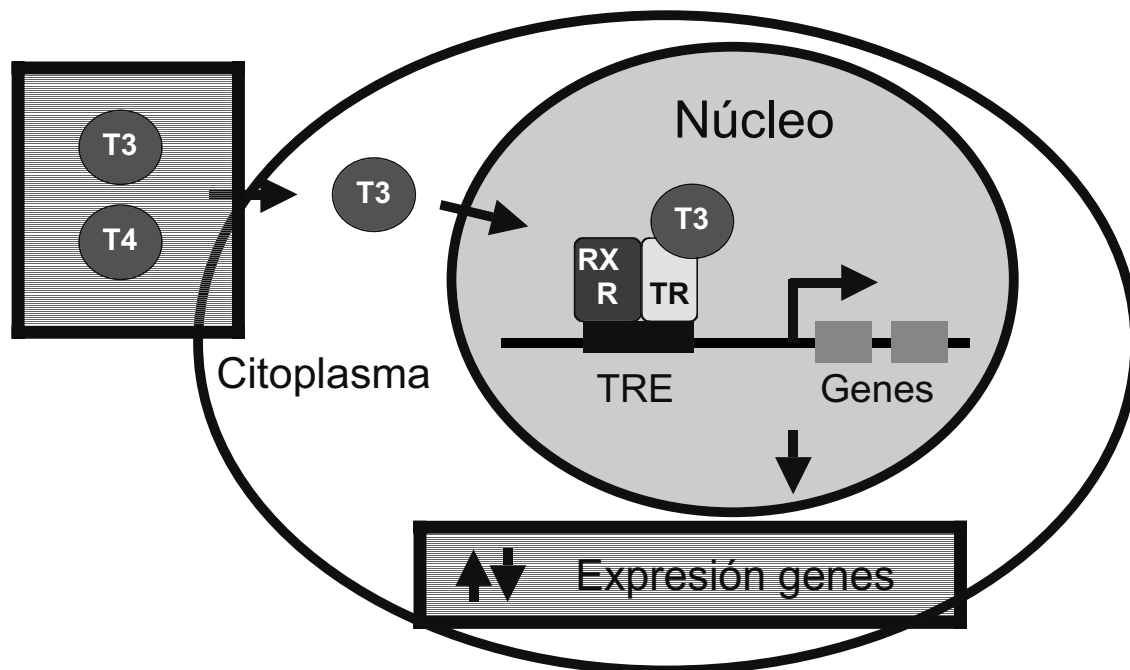
### B. Receptor de hormona tiroidea

La principal acción intracelular de las HT es la de regular la transcripción de genes diana las HT son liposolubles y penetran en la célula pasivamente, si bien recientemente se han descrito varios transportadores. Una vez en el citoplasma migra hacia el núcleo y allí se une a su receptor (TR)<sup>3</sup>. El complejo ligando-receptor se acopla a los *Elementos respondedores de hormona tiroidea* (TRE) ubicados por encima del promotor de los genes diana, sobre los que ejerce tanto una regulación positiva como negativa (Figura 2).

El receptor de las HT pertenece a la superfamilia de los receptores hormonales nucleares. Su estructura presenta un dominio central (con el que se unen al ADN), el extremo carboxiterminal (en el que se produce la unión al ligando) y el extremo aminoterminal (para interacción con diversos factores de transcripción). También se ha descrito que otras proteínas nucleares distintas de HT interactúan con TRE ejerciendo una acción reguladora, que bien puede ser negativa (correpresores) o positiva (coactivadores). Estos complejos ejercen su acción a través de la regulación de la acetilación local de las histonas e interaccionan con la maquinaria transcripcional basal<sup>5</sup>. T3 tiene una afinidad por el TR 10 veces superior a T4 y una eficacia también 10 veces superior. Existen acciones de las HT que no están mediadas por acción génica.

#### a) Isoformas y función

Se ha visto que existen dos isoformas principales de TR, denominadas TR $\alpha$  y TR $\beta$ . Ambos receptores se unen a T3. Por *splicing* alternativo existe heterogeneidad adicional entre los TRs. El *splicing* alternativo del transcrito de ARN de TR $\alpha$  genera dos

**Figura 2:** Acción intracelular de las hormonas tiroideas.

La principal acción de HT es la de regular la transcripción de los genes diana. Este efecto lo realiza a través de receptores específicos nucleares (TR), que se unen a HT con gran afinidad y especificidad. T3 al penetrar en la célula migra hacia el núcleo, allí se une a TR que puede entonces ser pre-unido a los elementos respondedores de la hormona tiroidea (TRE) ubicados en las regiones promotoras de los genes diana. La formación de complejos ligando-unido a TR que se unen a TREs es el primer paso crítico para llevar a cabo la regulación positiva o negativa de los genes diana y la subsecuente regulación de la síntesis proteica.

proteínas: TR $\alpha$ -1 y c-erbA $\alpha$ -2. Este último no se une a T3. Además c-erbA $\alpha$ -2 se une débilmente a TREs, por lo que no puede transactivar la respuesta de la HT. Por tanto esta isoforma actúa como un inhibidor de la función de las HT, posiblemente mediante competencia por la unión con TREs. También existen dos TRs derivados de TR $\beta$ . El gen contiene dos regiones promotoras que, alternándose, codifican dos proteínas distintas: TR $\beta$ -1 y TR $\beta$ -2. La expresión de las dos isoformas puede estar regulada por factores de transcripción hipofisarios como Pit-1. Los estudios realizados hasta la fecha no han descubierto nuevas isoformas, si bien no puede descartarse que existan de forma restringida en algunos tejidos o durante periodos transitorios del desarrollo fetal. Los conocimientos actuales no permiten asignar una determinada función a cada isoforma.

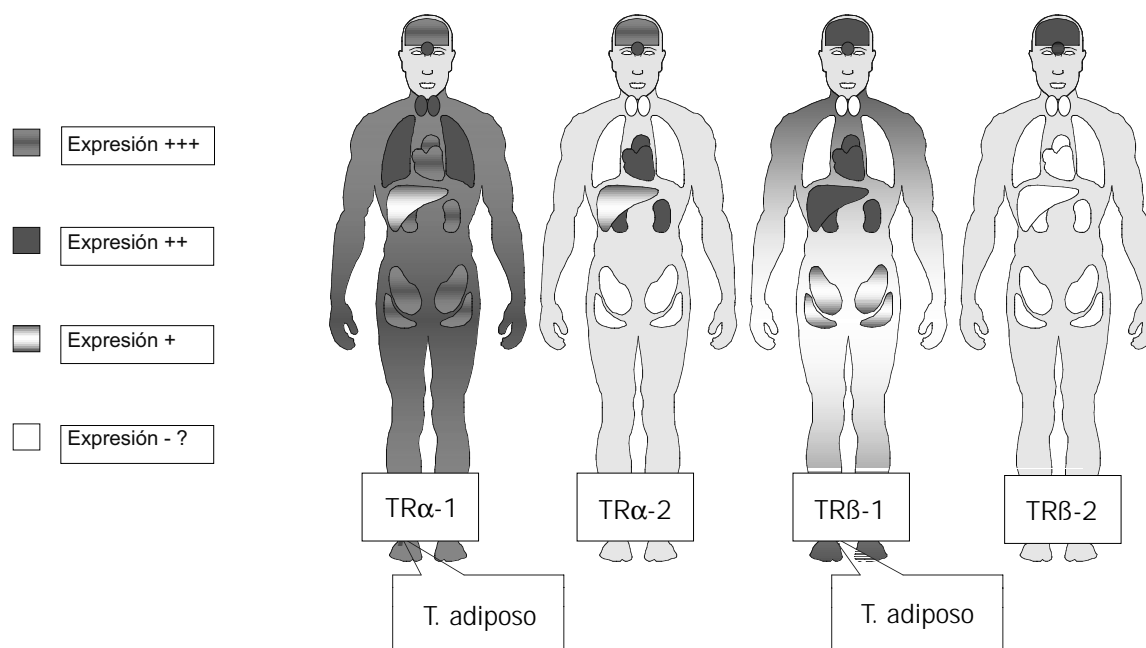
Se sabe que los receptores específicos interaccionan con varios ligandos y además T3 puede activar su propio receptor en sentido agonista y antagonista, dependiendo del subtipo de isoforma con la que actúe<sup>3</sup>. Esta actividad biológica genera un aumento en la expresión de varias proteínas y varias de ellas son bien conocidas<sup>6,7</sup>. El estudio de la concentración plasmática de estas proteínas, así como de otros indicadores de la actividad de las HT puede resultar útil para distinguir los sujetos enfermos de aquellos sanos que tienen fisiológicamente una concentración plasmática hormonal en los límites extremos de la normalidad. En este sentido también podrían ser de ayuda los índices clínicos de actividad tiroidea (ver primera parte de este trabajo)<sup>8-11</sup>.

## b) Distribución

La expresión de estos receptores varía entre los diferentes tejidos, lo que otorga un elemento más en la diversidad de la acción de las HT entre diferentes sujetos y aún en un mismo sujeto. TR $\alpha$ -1 y TR $\beta$ -1 se expresa en los tejidos de forma ubi-cua, sin embargo TR $\alpha$ -1 se halla principalmente en músculo y grasa parda de los murinos, mientras que TR $\beta$ -1 lo hace predominantemente en cerebro, hígado y riñón, si bien se encuentra prácticamente en todos los tejidos. TR $\beta$ -2 se expresa de forma específica en la hipófisis anterior y en áreas concretas del hipotálamo, así como en el cerebro en desarrollo y oído interno. (Figura 3).

## Indicadores de acción tisular

Como se ha señalado los valores plasmáticos de las HT no reflejan la acción de la hormona en la célula. Esta circunstancia es especialmente notoria en algunas situaciones como el embarazo, el síndrome de T3 baja, las alteraciones en las proteínas transportadoras, los síndromes de resistencia a las HT, la disfunción subclínica, el hipotiroidismo secundario o el iatrogenismo por diversas causas (amiodarona, litio, compuestos yodados, etc)<sup>7</sup>. Probablemente el sistema hipotéticamente ideal para medir la acción de las hormonas en los tejidos sería estudiar la expresión de los genes que modulan. Hoy en día este planteamiento, por su coste y complejidad, es inviable en la práctica clínica<sup>12</sup>.

**Figura 3:** Expresión principal de las diferentes isoformas del receptor de hormonas tiroideas

Existen dos isoformas principales del receptor de hormonas tiroideas (TR): TR $\alpha$  y TR $\beta$ . El *splicing* alternativo del transcrito de RNA de TR $\alpha$  genera dos proteínas: TR $\alpha$ -1 y c-erbA $\alpha$ -2 (TR $\alpha$ -2). También existen dos TRs derivados de TR $\beta$ : TR $\beta$ -1 y TR $\beta$ -2. TR $\alpha$ -1 se expresa principalmente en músculo, corazón (es el receptor más importante de este órgano), hueso y tejido celular subcutáneo; si bien su distribución es bastante generalizada. TR $\alpha$ -2 se encuentra fundamentalmente en cerebro, hipófisis, riñón, corazón y débilmente en hígado. TR $\beta$ -1 lo hace predominantemente en cerebro, hígado, riñón y corazón. TR $\beta$ -2 se expresa de forma específica en la hipófisis anterior y en áreas del hipotálamo, así como en el cerebro en desarrollo y oído interno.

Se sabe que el porcentaje de ocupación de los receptores por parte de T3 varía notablemente en los diferentes tejidos, con cifras que oscilan entre el 50 y el 100 %<sup>3,7</sup>. Del mismo modo, en modelos murinos, se ha calculado la diferente procedencia del ligando, según sea su origen en la desyodación intracelular de T4 (acción mediada por D2) o si la T3 procede directamente del plasma. Así se ha visto que en el hígado y riñón la mayor parte de la T3 procede del plasma, mientras que en el sistema nervioso central e hipófisis procede de la conversión local, si bien también se constata que la fracción plasmática desempeña su acción en estos tejidos.

## Indicadores de acción sistémica

### a) Metabolismo basal

El estudio del metabolismo basal no es un parámetro órgano específico, sino que refleja el conjunto de la acción sistémica de la hormona<sup>2</sup>. En el hipertiroidismo resulta característica la pérdida de peso. Es conocido que T3 aumenta el metabolismo basal y promueve la termogénesis y por ello la pérdida de peso. Probablemente influye el incremento en la respiración mitocondrial. Hay acuerdo que la mayor acción de la T3 es regular el consumo de oxígeno celular: se piensa que el 40 % del consumo de oxígeno corporal es regulado por la hormona

tiroidea mediante la inducción de cambios en enzimas celulares, transporte de electrones y síntesis de proteínas. La termogénesis facultativa ocurre en respuesta a la exposición al frío o calor y depende del estímulo para la síntesis de *uncoupling protein* (UCP) mitocondriales, efecto mediado por T3 y catecolaminas. La síntesis de UCP estimula la termogénesis mediante fosforilación oxidativa desacopladora, lo que produce disipación de energía en forma de calor. Se ha visto que el frío también activa la actividad de D2.

La *calorimetría indirecta* se puede emplear para calcular el gasto calórico. La exploración presenta como inconveniente que debe realizarse en reposo y ayunas, y que puede verse interferido por otras enfermedades u artefactos técnicos que alteran el consumo de oxígeno. La sensibilidad para detectar enfermedad tiroidea con esta prueba es alta<sup>13</sup>. El rango normal de la tasa de metabolismo basal oscila entre -15% a +5%. Se calcula que en el hipertiroidismo debe ser mayor de 20%, mientras que en el hipotiroidismo debe descender por debajo del 20%. Este test es el único que mide de forma directa los efectos de la hormona tiroidea en el consumo de oxígeno celular y en ciertas circunstancias puede tener utilidad clínica.

### b) Proteínas séricas

Los cambios en la función tiroidea modifican las concentra-

ciones de *Proteínas séricas y enzimas séricos*. La *proteína transportadora de hormonas sexuales* (SHBG), quizá sea el mejor indicador de este conjunto<sup>14,15</sup>. Se muestra elevada en los pacientes con hipertiroidismo y resulta especialmente elocuente para distinguir pacientes con DT de los sujetos con resistencia a las HT ya que en estos últimos su concentración plasmática es normal<sup>16</sup>. También se ha publicado que la concentración plasmática de ECA (Enzima convertidor de angiotensina) puede ayudar a distinguir entre el eutiroidismo enfermo y los sujetos sanos<sup>17</sup>. La actividad enzimática eritrocitaria y los tests de actividad muscular esquelética potencialmente reflejan mejor los efectos de T3 en estas células. La albúmina plasmática puede estar aumentada en el hipertiroidismo y disminuida en el hipotiroidismo.

### c) Metabolismo de los lípidos

Las HT tienen diferentes acciones metabólicas en diversos tejidos diana, cuyo resultado global es un descenso en la concentración plasmática de colesterol total, a expensas fundamentalmente de las lipoproteínas de baja densidad. Las HT estimulan tanto la lipogénesis como la lipólisis. T3 induce los enzimas lipogénicos, especialmente el ácido málico (malato deshidrogenasa), por lo que resulta un excelente marcador de la acción de T3 en el hígado<sup>18</sup>. Además T3 acelera la acción de HMG-CoA reductasa y aumenta los niveles de apolipoproteína A-1. Cabe tener en cuenta que el incremento de génesis calórica lo logran usando principalmente ácidos grasos como sustrato. El descenso de los niveles de colesterol se consigue no solo por su acción hepática. Las HT también contribuyen a la regulación de la expresión de los receptores de los lípidos: el receptor de VLDL (en cerebro, músculo, tejido graso y corazón) es estimulado por T3. Las HT asimismo aumentan la excreción biliar del colesterol lo que ayuda también en la reducción de la concentración de colesterol en suero.

En el hipotiroidismo, además de elevarse el colesterol total, existe un aumento de la fracción LDL, la lipoproteína A y las apoproteínas A1B y E. La fracción HDL apenas se modifica. También se ha visto un aumento de triglicéridos que puede reflejar el incremento de peso y la insulinoresistencia que padecen estos enfermos<sup>19</sup>. Algunos autores defienden que el hipotiroidismo subclínico es un indicador de riesgo de arteriosclerosis e infarto de miocardio en mujeres mayores de 64 años<sup>20,21</sup>.

### d) Metabolismo de la glucosa

En relación con los hallazgos anteriores, también se ha investigado los genes cuya expresión es inducida por T3 en cultivos *in vitro* de adipocitos. Tras el estudio de 1.176 genes, se determinó que 13 genes aumentaban su expresión tras añadir T3 al medio, mientras que 6 genes eran infra-regulados. El análisis de los resultados ha vertido luz sobre la posible conexión de las HT y el desarrollo de la insulinoresistencia<sup>22</sup>.

Otros autores han asociado el aumento de T3 con una elevación en la captación basal de glucosa. Se ha descrito que el transportador de glucosa GLUT4 está regulado por T3. Este transportador se expresa predominantemente en músculo, adipocito y corazón. No obstante los defectos en GLUT4 no se asocian al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>23</sup>.

## Indicadores de acción periférica

Las HT ejercen su actividad en todos los sistemas del organismo, ya que TR se expresan virtualmente en todos los tejidos<sup>1</sup>. Dado que cada órgano posee diferente expresión de receptores y de sus isoformas y que también existen desigualdades en la actividad de las desyodasas, cabe asumir que existan diferencias en la respuesta a la DT (Figuras 1 y 3). Además de esta expresión diversa, el papel de las hormonas puede variar en diferentes tejidos. La miríada de efectos de HT es sorprendente. Tienen un papel fundamental en funciones tan importantes y variadas como el metabolismo de los macronutrientes, la regulación del gasto energético y consumo de oxígeno, así como la regulación de importantes funciones en tejidos específicos<sup>3</sup>.

### a) Hipófisis

Como se ha indicado las HT, particularmente T3, ejerce un efecto supresor de la secreción de TSH por parte de las células tirotropas hipofisarias. T3 regula negativamente la transcripción tanto de genes de la subunidad  $\alpha$  como  $\beta$ . El mecanismo, a su vez, esta mediado por la desyodación intracelular de T4 en T3. En este sentido ha sido particularmente interesante los trabajos llevados a cabo con objeto de medir la expresión de las desyodasas en los tumores hipofisarios productores de TSH. Se ha visto que en estos adenomas existe una sobreexpresión de D3, en detrimento de D2. Ello podría explicar la resistencia del tirotropinoma a la retroalimentación negativa de TSH. Al aumentar la acción de D3 disminuye la concentración de T3 bioactiva intracelular en beneficio de rT3, no inhibiéndose adecuadamente la producción y secreción de TSH<sup>24</sup>.

El hipotiroidismo se ha asociado a una reducción significativa de IGF-I e IGFBP-3, mientras que IGFBP-1 se eleva tanto en hipertiroidismo como en hipotiroidismo<sup>25</sup>.

### b) Esfera gonadal

En el hipertiroidismo puede haber irregularidades menstruales e impotencia. En parte estas acciones están relacionadas con las variaciones en la concentración de SHBG. Como se ha indicado los niveles plasmáticos de esta proteína se encuentran elevados en el hipertiroidismo. Ello implica cambios en la fracción libre de las hormonas sexuales, ya que testosterona tiene mayor afinidad que el estradiol por la SHBG. En esos pacientes también puede estar acelerado el metabolismo de los esteroides gonadales. Se sabe que los efectos mediados por los receptores estrogénicos pueden desempeñar un efecto antagónico sobre la función tiroidea<sup>1</sup>.

### c) Tejido nervioso y cerebro

Las HT tienen un papel principal en el desarrollo del cerebro del feto en el útero y después durante el periodo neonatal. El hipotiroidismo neonatal, cualquiera que sea su causa, puede generar retraso mental y defectos neurológicos irreversibles. La ausencia de HT produce disminución del crecimiento axonal y de la arborización de las células dendríticas en el cortex cerebral, hipocampo y cerebelo. Se ha visto, en ratas, que los defectos del desarrollo cerebral por falta de HT pueden ser revertidos

si se administra HT dentro de las dos semanas después del nacimiento, de donde se deduce que la administración temprana de T4 en el hipotiroidismo congénito puede impedir el deterioro intelectual en estos pacientes. En el útero la desyodación de T4 en T3 por D2 y la transferencia materna de T4 puede ayudar a mantener la concentración normal de T3 incluso en los casos de feto con hipotiroidismo congénito. La situación funcional tiroidea de la madre puede ser importante por sus efectos en el desarrollo neuropsicológico de los hijos.

La ontogenia de las isoformas de los TR sugiere que desempeñan un papel en el desarrollo cerebral. Se especula que TR $\alpha$  es especialmente importante para el desarrollo del SNC. TR $\alpha$ -1 se expresa en todo el cerebro desde el comienzo de su desarrollo; TR $\beta$ -1 se expresa mínimamente, excepto en la cóclea y cerebelo. Sin embargo se produce un notable aumento (un incremento de 40 veces mayor) en la expresión del mRNA de TR $\beta$ -1 en todo el cerebro al poco de nacer. Esta expresión alcanza el culmen a los 10 días del nacimiento y se mantiene hasta la madurez de la edad adulta. Mientras tanto, se ve que en el mismo órgano, TR $\alpha$ -1 y c-erbA $\alpha$ -2 aumentan hasta el doble su expresión y a las dos semanas decaen hasta la concentración normal de la edad adulta. Este cambio de receptores coincide con el pico de secreción de T3 en plasma.

A pesar de la importancia de HT en el desarrollo cerebral, se conocen pocos genes que sean regulados directamente por estas hormonas y han sido sólo parcialmente caracterizados.

#### d) Hígado

Las HT tienen múltiples efectos sobre el hígado, incluyendo, como se ha indicado, el estímulo de los enzimas que regulan la lipogénesis y la lipólisis<sup>26</sup>. TR $\beta$  es la isoforma predominante en el hígado. Mediante *microarray* se ha visto que en el hígado hay 55 genes especialmente regulados por HT, entre los que 14 lo son de manera positiva y 41 de forma negativa<sup>3</sup>. El ácido málico es muy sensible a la acción de T3 en el hígado, pero no responde en el cerebro, lo que sugiere que en los tejidos hay otros factores específicos que son importantes en la transcripción mediada hormonalmente. El hígado extrae, en cada pase sanguíneo simple, entre el 5-10% del T4 del plasma. Parece que existe un mecanismo de transporte en la membrana celular activo de las hormonas (T3 y T4) al interior del hepatocito.

La triada de excreción biliar reducida, hipocoloesterolemia e hipotonía de la vesícula biliar que concurre en el hipotiroidismo puede aumentar la incidencia de litiasis biliar en estos pacientes. Esta alteración es reversible tras iniciar tratamiento con T4.

En el hipertiroidismo puede aparecer tanto el patrón necrosis como, mas raramente, el colestásico. El aumento de AST y ALT se ve en el 27% y 37% respectivamente de estos pacientes. El mecanismo, probablemente, tiene relación con la hipoxia celular debido al incremento de la demanda sin que aumente el flujo sanguíneo. La elevación de fosfatasa alcalina se ve en el 64% de los pacientes con tirotoxicosis. Sin embargo no es una alteración específica del hígado, pues puede alterarse también en la enfermedad ósea, por tanto debe correlacionarse con la GGT (elevada en el 17%) y la bilirrubina (en el 5%) como índices de colestasis.

#### e) Hueso

Las HT son fundamentales para el desarrollo y crecimiento normal del hueso. Tanto los osteoclastos como los osteoblastos presentan TR $\alpha$  (principalmente TR $\alpha$ -1) y TR $\beta$ , por lo que las HT estimulan tanto la osteogénesis como la osteolisis.

El estímulo de la osteogénesis lo realizan directamente a través del estímulo de proteínas implicadas en la formación de la matriz ósea como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y colágeno. Además pueden ejercer una acción indirecta ya que parece que T3 estimula IGF-I: ello sugiere que esta hormona participa en la diferenciación del osteoblasto y su proliferación regulando la síntesis de factores de crecimiento así como su acción. Probablemente el marcador más representativo de la acción de la HT sobre la formación de hueso sea la osteocalcina. Se encuentra elevada en situaciones de recambio óseo acelerado (hiperfunción tiroidea) y disminuida en situaciones de bajo remodelamiento óseo (hipotiroidismo).

Se conoce menos el efecto de las HT en los osteoclastos. Se piensa que las HT no tienen un efecto directo sobre la resorción ósea, sino que realizan esta acción a través del efecto paracrino de factores secretados por los osteoblastos. Se han implicado a varias citoquinas como mediadoras de éste efecto.

El aumento de HT se acompaña tanto de un aumento de osteocalcina como de fosfatasa alcalina (marcadores de actividad osteogénica de los osteoblastos), y el balance es favorable a la osteolisis<sup>16</sup>. Los marcadores urinarios de actividad osteoclástica (piridinolinas, telopeptidos, beta cross-lap), pueden estar aumentados en el hipertiroidismo<sup>27</sup>.

#### f) Corazón

En el corazón se encuentran tanto TR $\alpha$  como TR $\beta$ . Los datos experimentales sugieren que TR $\alpha$ -1 puede desempeñar un papel principal en el mantenimiento del gasto cardíaco basal, ya que las HT tienen un efecto inotrópico y cronotrópico positivo a la par que disminuyen la resistencia vascular sistémica. Igualmente se le atribuye a la hormona tiroidea un efecto lusitrópico (capacidad de relajación cardíaca a gran velocidad). Estos efectos se deben a la capacidad de las HT para intensificar la síntesis total de proteínas, alguna de las cuales es crítica para la función cardíaca como la cadena pesada de la miosina. HT regula su síntesis en favor de la isoforma V1 que posee mayor velocidad y capacidad de contracción que las restantes. El aumento de la contractilidad se refleja por una mayor síntesis SERCA. A la vez se piensa que T3 tiene capacidad para regular la expresión de diversos canales de calcio. Además HT puede regular el número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el corazón y por ello incrementar la sensibilidad a las catecolaminas.

De acuerdo con estos datos, en los pacientes con hipertiroidismo se encuentra acelerado el periodo pre-eyectivo (PEP), el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (LEVT) y el tiempo de contracción isovolumétrico (ICT). La función diastólica, incluyendo el tiempo de relajación isovolumétrico, suele ser supranormal<sup>28</sup>. Todo ello se corrige tras la administración de  $\beta$ -bloqueantes. En los pacientes tirotóxicos se observan cambios en la estructura ventricular izquierda, aumento en los índices ecocardiográficos de contractilidad miocárdica, mientras que los pacientes con hipertiroidismo subclínico muestran en el ecocardiograma un aumento en la velocidad de relajación

ventricular, por lo que se puede inferir que la retirada parasimpática existe en los pacientes con hipertiroidismo<sup>29</sup>.

Por el contrario, en el hipotiroidismo todas las funciones cardíacas (PEP, ICT y LEVT) están perjudicadas. La ratio PEP/LEVT está prolongada. Estos datos se correlacionan con los parámetros clínicos y bioquímicos y mejoran bajo tratamiento con L-tiroxina. El hipotiroidismo subclínico parece que presenta un ligero perjuicio en la función cardíaca con respecto a los controles sanos y el tratamiento puede proporcionar una respuesta ionotrópica positiva. Por ello, algunos autores concluyen que el estudio de la medición de la función cardíaca en los hipotiroideos debe hacerse de modo paramétrico (consigo mismos) y se puede justificar el uso de L-tiroxina por la mejoría que produce en la función cardíaca. Esta observación se ve reforzada por el hecho de que el hipotiroidismo subclínico es un indicador de riesgo de arteriosclerosis e infarto de miocardio en mujeres ancianas<sup>20</sup>. También se ha asociado el hipotiroidismo con disfunción endotelial<sup>30</sup>. Los efectos cardíacos del hipotiroidismo subclínico se han investigado mediante Doppler tisular pulsátil, lo que permite investigar los efectos cardíacos de la enfermedad. Con el empleo de Doppler estándar se ha observado un aumento pre-eyectivo en la función ventricular izquierda y en el tiempo de relajación isovolumétrico. Este nuevo análisis subraya la utilidad del Doppler tisular pulsátil para detectar anomalías debidas a hipotiroidismo subclínico, principalmente por el hallazgo de cambios en los tiempos de intervalo miocárdicos del ventrículo izquierdo<sup>31</sup>.

Los efectos de la T3 sobre la función cardíaca dependen también de cambios no genómicos<sup>32</sup>.

### g) Músculo esquelético

El paciente hipertiroides manifiesta debilidad muscular y facilidad para la fatiga. Estos cambios se han relacionado con la capacidad de T3 para inducir la transcripción de SERCA1 en el músculo estriado y aumento de la actividad de creatinquinasa. La atrofia muscular del hipertiroides, cuando aparece, puede relacionarse con el aumento de la 3-metilhistidina urinaria. No obstante estos cambios no permiten distinguirlos de los sujetos eutiroides.

Lógicamente, en los pacientes hipotiroideos, se encuentran elevadas creatinquinasa (elevación de hasta 10 veces en hipotiroidismos severos) y la aldolasa. Dichas alteraciones se corrigen en 14 días con el tratamiento hormonal con L-T4. También se eleva la mioglobina, tanto en suero como en orina.

La función tiroidea se relaciona bien con el reflejo aquileo. En los hipotiroideos se observa una alteración en la fase de relajación. No se ha apreciado valor de esta prueba en los enfermos subclínicos.

### h) Tejido adiposo

Las HT tienen un papel importante en el desarrollo y función del tejido adiposo blanco y pardo. Pueden inducir la diferenciación del tejido adiposo y estimular la proliferación del adipocito desde los preadipocitos. Estas células tanto expresan TR $\alpha$ -1 como TR $\beta$ -1, siendo predominante el primero. Los datos experimentales señalan que T3 tiene capacidad para modular la expresión de varios genes del tejido adiposo<sup>22</sup>. Como se ha

indicado, T3 regula el consumo basal de oxígeno, el almacenamiento graso, la lipogénesis y la lipólisis.

En humanos se ha demostrado que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo crónico, así como la administración aguda de T3, no afecta a los niveles de leptina. Sin embargo, se ha demostrado que los hipotiroideos tienen concentraciones plasmáticas aumentadas de leptina, si bien este aumento se correlaciona con la obesidad.

## Conclusiones

En ocasiones la concentración plasmática de HT no refleja su actividad biológica en la célula diana. Los diferentes tejidos tienen mecanismos parcialmente autónomos e independientes que ayudan a regular localmente las necesidades particulares en cada órgano. Nuestros conocimientos actuales son parciales y limitados, por lo que carecemos de instrumentos fiables para evaluar dicha acción. Entre estos mecanismos destaca la acción de las desyodasas y la diversa expresión de las diferentes isoformas de receptores de HT.

Como consecuencia de lo anterior se deduce que carecemos de un sistema de *ajuste fino* de la dosis necesaria de hormona que precisa cada enfermo hipotiroideo en su tratamiento sustitutivo. Igualmente no somos capaces de afinar el diagnóstico de los sujetos afectados de DT subclínica.

En otro orden, también puede concluirse que existe la necesidad de seguir trabajando en el diseño de fármacos con capacidad selectiva para los diferentes TR.

## Bibliografía

1. Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:1-23.
2. Loeb JN. Metabolic changes in thyrotoxicosis. En: Braverman LE y Utiger RD, Editores. *The thyroid*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; p. 687-693.
3. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81:1097-142.
4. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23:38-89.
5. McKenna NJ, O'Malley BW. Minireview: nuclear receptor coactivators - an update. *Endocrinology* 2002; 143:2461-5.
6. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4585-90.
7. Klein I. Clinical, metabolic, and organ-specific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:415-27.
8. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38:255-66.
9. Crooks J, Murray IPC, Wayne EJ. Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. *Q J Med* 1959; 28:211-34.
10. Wayne E. The assessment of thyroid function. *Br J Surg* 1965; 52:717-21.
11. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:771-6.

12. Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002; 347:1867-75.
13. al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1118-25.
14. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:37-49.
15. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340:424-9.
16. J Faber, H Perrild, and JS Johansen. Bone Gla protein and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin. Endocrinol Metab* 1990; 70:49-55.
17. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7:125-32.
18. Oppenheimer JH, Silva E, Schwartz HL, Surks MI. Stimulation of hepatic mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase and malic enzyme by L-triiodothyronine. Characteristics of the response with specific nuclear thyroid hormone binding sites fully saturated. *J Clin Invest* 1977; 59:517-27.
19. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1533-8.
20. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-8.
21. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002; 162:773-9.
22. Viguerie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:630-4.
23. Torrance CJ, Usala SJ, Pessin JE, Dohm GL. Characterization of a low affinity thyroid hormone receptor binding site within the rat GLUT4 gene promoter. *Endocrinology* 1997; 138:1215-23.
24. Tannahill LA, Visser TJ, McCabe CJ, Kachilele S, Boelaert K, Sheppard MC, et al. Dysregulation of iodothyronine deiodinase enzyme expression and function in human pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 2002; 56:735-43.
25. Iglesias P, Bayon C, Mendez J, Gancedo PG, Grande C, Diez JJ. Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. *Thyroid* 2001; 11:1043-8.
26. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; 95:559-69.
27. Marocchi C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res* 1997; 12:72-7.
28. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12:447-52.
29. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:691-6.
30. Duntas LH. Subclinical thyroid disorders: the menace of the Trojan horse. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:472-80.
31. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4350-5.
32. Schmidt BMW, Martin N, Georgens AC, Tillmann HC, Feuring M, Christ M, et al. Nongenomic Cardiovascular Effects of Triiodothyronine in Euthyroid Male Volunteers *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:681-1686.

Si para ti haber estudiado  
en la Universidad de Navarra  
es ser universitario de por  
vida, piensa que hay jóvenes  
que quieren estudiar en tu  
Universidad pero necesitan  
TU ayuda.

## Programa de Becas Alumni Navarrenses Espíritu universitario.

Contribuye al Programa  
de Becas Alumni Navarrenses  
rellenando el formulario disponible en:  
[www.unav.es/alumni/becas](http://www.unav.es/alumni/becas)  
o poniéndote en contacto con Alumni en:  
Universidad de Navarra. Edificio Central  
31080 Pamplona, España  
Tel 948 425 608 Fax 948 425 619  
[alumni@unav.es](mailto:alumni@unav.es)

